

氏 名	陣内 博行 <small>じんのうち ひろゆき</small>
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学 位 記 番 号	乙第 842 号
学位授与年月日	令和 5 年 2 月 9 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 3 項該当
学 位 論 文 名	冠動脈高度石灰化病変に対する血管内超音波補助下経皮的冠動脈形成術後の治療合併症と予後予測に関する検討
論 文 審 査 委 員	(委員長) 教 授 木 村 直 行 (委 員) 教 授 相 澤 啓 准教授 船 山 大

## 論文内容の要旨

### 1 研究目的

経皮的冠動脈形成術 (percutaneous coronary intervention: PCI) は、虚血性心疾患における血行再建として幅広く普及してきた。また、PCI の際に血管内超音波などの血管内イメージングを使用することは病変局在の把握、また使用デバイスのサイズの決定のために重要である。血管内超音波を使用することは治療合併症と長期予後の予測が可能である。しかし、未だ血管内超音波と合併症や長期予後との関係性において不明な点が多いのも事実である。本研究の目的は、高度石灰化病変に対しロータブレード (rotational atherectomy: RA) を使用した際に、合併症の一つである冠動脈微小循環障害 (slow flow) が発生することがあるが、slow flow と関係性の深い血管内超音波所見について検討する (研究 1)。また、高度石灰化病変の石灰化結節 (calcified nodule: CN) の長期予後の評価と標的血管責任病変再血行再建の原因について検討する (研究 2)

### 2 研究方法

研究 1: 2017 年 1 月から 2020 年 12 月までに自治医科大学附属さいたま医療センターで施行された RA を用いて PCI を施行した病変のうち、IVUS を使用した病変を対象とした。slow flow を RA 直後に認めた病変を slow flow 群とし、認めなかった病変を非 slow flow 群とした。ステント留置前の石灰化病変を伴う範囲を IVUS データで解析し、slow flow 群となる因子を多変量解析にて検討した。

研究 2: 2017 年 1 月から 2020 年 12 月までに自治医科大学附属さいたま医療センターで施行された RA を用いて PCI を施行した病変のうち、IVUS を使用した病変を対象とした。CN 認めた病変を CN 群とし、認めなかった病変を非 CN 群とした。主要評価項目は、clinically-driven 標的血管責任病変再血行再建である。clinically-driven 標的血管責任病変再血行再建に関して、二つのグループ間における Kaplan-Meier 生存解析を行い、log rank 試験にて有意性の評価を行った。また、clinically-driven 標的血管責任病変再血行再建について、多変量 Cox ハザード解析を施行し、関連性の深い因子を特定した。また clinically-driven 標的血管責任病変再血行再建を来

した病変に関しては、再血行再建時の血管内イメージングから原因を評価した。

### 3 研究成果

研究 1：自治医科大学附属さいたま医療センターにて RA を使用し IVUS ガイドで PCI を施行した病変を最終的に連続 290 例解析対象として選択された。さらに、slow flow 群 (n=43) と非 slow flow 群 (n=247) の 2 つの群に分けた。また、それぞれのグループの IVUS 画像 (5316 フレーム) を解析した。多変量解析による slow flow を起こす因子としては、病変長、多重エコー像の数、最小血管面積における全周性石灰化であった。多重エコー像の数が増えるに連れて slow flow の発生する頻度は増加した。

研究 2：自治医科大学附属さいたま医療センターにて RA を使用し IVUS ガイドで PCI を施行しステント留置がされた病変を最終的に連続 249 例解析対象として選択された。さらに、CN 群 (n=100) と非 CN 群 (n=149) の 2 つの群に分けた。CN 群は非 CN 群と比較し、有意に clinically-driven 標的血管責任病変再血行再建が高かった ( $p=0.008$ )。また多変量 Cox 解析により、CN の存在は有意に clinically-driven 標的血管責任病変再血行再建と関連する因子であった (hazard ratio 1.41, 95% confidence interval 1.06-1.88,  $p=0.02$ )。また、CN 群において、clinically-driven 標的血管責任病変再血行再建の主要な原因はステント内 CN であった (52%)。そして、ステント内 CN の約 90%は 1 年以内に発生していた。一方、非 CN 群において clinically-driven 標的血管責任病変再血行再建の主要な原因は、新生内膜増殖であった (48%)。

### 4 考察

研究 1 と 2 を通して、血管内超音波所見が手技中の有害事象の予測や術後の予後予測に重要であることが示された。研究 1 において、IVUS により RA 関連の slow flow の予測因子が示されたことにより、手技中のリスク層別化を可能とし、また IVUS 後に手技合併症予防の準備を可能とした。また研究 2 において、CN が予後不良な因子であることが示され、また、ステント内 CN という固有の標的血管責任病変再血行再建の原因を認め、早期の再血行再建の原因となっていることを示した。CN が予後不良因子であることを認識することは予後予測として重要であり、また早期のフォローアップが必要であることも示唆した。

一般臨床における血管内超音波使用時の所見の理解が重要であることを示し、かつ血管内超音波の使用は手技中の合併症予測だけでなく治療後の予後予測可能であることを示している。

### 5 結論

研究 1 と 2 の結果から、血管内超音波所見において高度石灰化や多重エコー像などの所見の重要性を改めて示し、また CN の存在は予後に影響する重要性を証明した。slow flow と関連する所見の有無に PCI 術者は注意を払うことで RA 使用時の安全性を向上させることが可能である。また、CN を血管内超音波で認めた際には、その不良な予後から以後のフォローアッププログラムを再検討する必要があるかもしれない。本研究は血管内超音波の理解とそれに基づいた判断を行うことで、手技成績、また治療後長期成績の向上に繋がる可能性を示唆した。

## 論文審査の結果の要旨

陣内博行氏は、高度冠動脈石灰化病変に対する経皮的冠動脈形成術（percutaneous coronary intervention: PCI）の治療法であるロータブレーター（rotational atherectomy: RA）に着目し、RA 施行時の合併症の一つである冠動脈微小循環障害（slow flow）と血管内超音波検査所見の関連性を検討した（研究 1）。また、PCI 施行時の血管内超音波検査で検出される高度石灰化病変の石灰化結節（calcified nodule: CN）の長期予後の評価と標的血管責任病変再血行再建の原因についての検討を行った（研究 2）。本学位論文は、筆頭著者として既に国内外の英文査読学術誌に発表された 2 つの論文を系統的にまとめ、検討・考察を加えたものであり、RA を用いた PCI における血管内超音波検査の有用性を多角的に評価した。

冠動脈狭窄症の非薬物治療には、血管内治療である PCI と外科的血行再建療法である冠動脈バイパス手術（coronary arterial bypass grafting: CABG）がある。本学位論文の中で、陣内博行氏は、PCI 発展の歴史や PCI 施行時の血管内超音波検査の有用性に関して、「はじめに」の部分で詳細に記述した。研究 1 では、RA を用いた PCI 症例の中で血管内超音波検査を実施した症例を研究対象と定義し、slow flow 群と非 slow flow 群の 2 群に分類した。その後、両群間の患者特徴や冠動脈病変の相違点を調査するとともに、冠動脈ステント留置前の石灰化病変を伴う範囲を血管内超音波検査データで解析し、slow flow 群となる因子を多変量解析で調査した。本解析の結果、病変長・多重エコー像の数・最小血管面積における全周性石灰化が slow flow 関連因子として同定された。また、多重エコー像の数が増加するにつれて slow flow の発生頻度が増加することも明らかになった。研究 2 も、RA を用いた PCI 症例の中で血管内超音波検査を実施した症例を研究対象と定義し、CN 合併群（CN 群）と CN 非合併群（非 CN 群）の 2 群に分類した。両群間の患者特徴や冠動脈病変の相違点を調査するとともに、主要評価項目として clinically-driven 標的血管責任病変再血行再建を設定し、両群間で Kaplan-Meyer 生存分析による評価を行った。本検討の結果、非 CN 群と比較し CN 群では、有意に clinically-driven 標的血管責任病変再血行再建率が上昇することが判明した。また、比例ハザードモデルを使用した多変量解析も行い、交絡因子調整後も、CN は clinically-driven 標的血管責任病変再血行再建の関連因子であることを明らかにした。さらに、CN 群と非 CN 群の clinically-driven 標的血管責任病変再血行再建の発生要因に関する調査も行い、CN 群ではステント内 CN がその主要原因であることを示した。

本学位論文は、臨床的・社会的に重要性が高まっている虚血性心疾患の治療成績向上という課題に関しての意義のある研究であり、血管内超音波検査の新しい知見を見出すとともに、新規治療プロトコルに関する提言も行っており、今後の虚血性心疾患診療の改善・進歩に貢献しうる内容と評価した。今回、本学位論文審査委員会では、各委員から出された修正意見に基づき、以下の改定指導を行った。

### 1. はじめに（背景）について

PCI の発展の歴史や IVUS の臨床的意義に関しては、分かりやすく述べられていますが、今回治療対象に含まれる複雑な冠動脈病変に対しての CABG と PCI の適応に関しては、述べられて

はいません。現在の冠動脈血行再建治療に関して、いくつか代表的なランダム化比較試験を例に挙げて、これらの治験の **limitation** を明示するとともに、**PCI** と **CABG** の適応に関して、「はじめに」の部分で説明してください。

2. はじめに（背景）について

「はじめに」の部分で、**RA** で使用するデバイス・手技・原理に関する図を入れて説明してください。

3. 研究 1： **PCI** における **RA** の適応、**IVUS** 使用の適応に関して

**PCI** 施行時の **RA** の適応と **IVUS** 使用の適応に関して、研究 1 の方法の部分で述べてください。

4. 研究 1： 血管内超音波検査の多重エコーと **CN** に関する分類

血管内超音波検査の多重エコーと **CN** に関する分類は記述のみでは分かりづらいため、これらの分類を明示する図を新規に作成してください。

5. 研究 1： 一過性 **slow flow** の臨床的重要性と出現時の対応

一過性 **slow flow** の臨床的重要性について説明を加えてください。また、表 1-3 で **slow flow** 群と非 **slow flow** 群の院内死亡率に関してデータが記述されていますが、血液検査（心筋逸脱酵素）や術後の心臓エコー検査での左室駆出率などのデータも追加してください。また、予防的な薬物治療との相違点を明らかにした上で、一過性 **slow flow** 出現時の対応（薬物治療／非薬物治療）を記述してください。

6. 研究 1： **slow flow** 群の死亡症例

**slow flow** 群で死亡した 1 例は、**slow flow** に対しどのような治療を行ったのでしょうか？ **slow flow** 群死亡症例の死亡原因も含めて、結果の部分に記述してください。

7. 研究 2： スtent内 **CN** の発生機序に関して

文献的に報告されている **stent** 内 **CN** の発生機序について、病理組織学的観点から説明してください。

8. 研究 2： **CN** 症例の治療に関して

**CN** 群が **clinically-driven** 標的病変再血行再建の可能性が高いと判断される場合（あるいは発生した場合）、論

文中では早期 **follow-up** が必要との記載があります。早期 **follow-up** に加えて、**CABG** や薬物治療の強化など

**PCI** 以外の代替治療の適応に関して、考察で述べてください。

9. 研究 2： 光干渉断層撮影（**optical coherence tomography : OCT**）に関する図

研究 2 は、研究 1 と異なり、clinically-driven 標的病変再血行再建の評価で OCT も使用しています。研究 2 で、OCT によるステント内 CN 評価の記載がありますが、OCT 所見を理解しやすくする図を追加してください。

これらの指導内容に対し、臨床データに基づいた適切な改訂がなされたことが確認されたため、審査委員全員一致で合格と判定した。

## 試問の結果の要旨

学位審査会は 2022 年 10 月 26 日にオンライン会議形式で行われた。

陣内博行氏は、本学位論文のテーマである虚血性心疾患について、現在の標準的な血管内治療：経皮的冠動脈形成術（percutaneous coronary intervention: PCI）の手技内容を明らかにしたうえで、本研究の目的を述べた。その後、学位論文を構成する 2 つの研究の内容を概説した。本発表内容は、PCI における clinical gap を明瞭に示しており、本研究の新規性に関しても分かりやすく解説した。それぞれの 2 つの研究は独立した研究内容であり、研究実施時期や統計方法の相違も明示した。全体に円滑で纏まった発表内容であった。

試問においては、各審査委員から「論文審査の結果」に記した 9 項目が質問された。質問事項の中には一部、即答できないものもあったが、研究資料を再確認した上で学位論文を修正するよう指導した。他の質問事項に関しては適切な回答がなされ、後日、学位論文への追記修正としても反映された。

研究発表・試問を通して申請者の本研究への熱意、疾患に対する学識とともに、高い発表能力、質問・コメントへの応答能力を確認することができた。

以上を総合し、学位審査委員会は全員一致で合格と判定した。